

# Seksualfunksjon 5 år etter radikal strålebehandling med adjuvant ikke-steroid antiandrogen mot lokalavansert prostatakraft

**Skrevet av Mai Sasaki Aanensen  
Stud. med. ved Universitetet i Oslo, kull V04**

## Forkortelser

<b>BPH</b>	Benign prostatahyperplasi
<b>BSFI</b>	Brief male sexual function inventory
<b>DHT</b>	Dihydrotestosteron
<b>DRE</b>	Digital rektal eksplorasjon
<b>ED</b>	Erektile dysfunksjon
<b>FSH</b>	Follikkelstimulerende hormon
<b>GnRH</b>	Gonadotropinfrigjørende hormon
<b>GS</b>	Gleason Score
<b>LH</b>	Luteiniserende hormon
<b>PPV</b>	Positiv prediktiv verdi
<b>PSA</b>	Prostata spesifikt antigen
<b>SHBG</b>	Sexhormon-bindende globulin
<b>TNM</b>	Tumor, Nodes, Metastasis
<b>TUR-P</b>	Transurethral reseksjon av prostata

# Innhold

## FORORD

### KAPITTEL 1: Prostatakraft – generell bakgrunn

- 1.0 Prostatas anatomi og fysiologi
- 1.1 Mannens reproduksjonsfysiologi
- 1.2 Androgener – effekter og regulering
- 1.3 Androgeners betydning for prostata
- 1.4 Epidemiologi
- 1.5 Risikofaktorer
- 1.6 Diagnostisering
- 1.7 Klassifisering
- 1.8 Retningslinjer for behandling
- 1.9 Behandling ved ikke-metastaserende prostatakraft
- 1.10 Behandling av metastaserende prostatakraft
- 1.11 Bivirkninger og livskvalitet
- 1.12 Erektile dysfunksjon og behandling

### KAPITTEL 2: Spørreundersøkelsen

- 2.0.0 Sammendrag
- 2.1.0 Innledning
- 2.2.2 Materiale og metode
  - 2.2.1 Pasienter
  - 2.2.2 Normaldata
  - 2.2.3 BSFI
  - 2.2.4 ED
  - 2.2.5 Statistikk
- 2.3.0 Resultater
  - 2.3.1 Respons
  - 2.3.2 Kliniske data før behandling
  - 2.3.3 Kliniske data ved femårskontrollen
  - 2.3.4 BSFI
  - 2.3.5 Svar på enkeltspørsmål
- 2.4.0 Resultater
- 2.5.0 Konklusjon
- 2.6.0 Litteraturhenvisninger

## Forord

Fra 1. desember 2007 og utover 2008 har jeg vært med på å arbeide med deler av studien *”Livskvalitet og biokjemisk profil etter langvarig bruk av orale anti-androgener mot lokalavansert prostatakraft”*, gjennomført ved Nasjonalt kompetansesenter for langtidsstudier etter kreft ved Radiumhospitalet. Undersøkelsen er ledet av lege/klinisk stipendiat Arne Berg, og inngår i hans doktorgradsarbeid. Prosjektansvarlig er professor dr. med. Sophie Dorothea Fosså. Andre medvirkende er forskningsrådgiver dr. med Alv Dahl og professor dr. med. Øyvind Bruland.

Oppgaven min har vært å undersøke selvrapportert seksualfunksjon hos en gruppe pasienter med lokalavansert prostatakraft som i løpet av perioden 1996-2002 fikk tre måneders neoadjuvant total androgen blokade, etterfulgt av radikal strålebehandling og livsvarig behandling med et ikke-steroid oralt antiandrogen. Vurderingen av deres seksualfunksjon er basert på spørreskjemaet Brief Male Sexual Function Inventory (BSFI), som pasientene fikk utdelt ved femårskontrollen. Designet er en tversnitt case-control-studie med aldersmatchede kreftfrie kontroller fra den generelle befolkningen.

Denne besvarelsen består av to deler. I første del presenteres bakgrunnskunnskap om prostata, prostatakraft og mannens seksualfysiologi, og jeg går nærmere inn på ulike behandlingstyper med bivirkninger. I andre del presenteres resultatene fra spørreundersøkelsen.

# Kapittel 1: Prostatakreft – generell bakgrunn

## 1.0 *Prostata anatomi og fysiologi*

Prostata hos unge voksne er på størrelse med en kastanjenøtt med apex nederst og basis øverst (1). Den ligger mellom urinblærehalsen og bekkenbunnen, like anteriort for ampullae rectum med den rectovesicale facie (Denonvilliers facie) imellom, og den omgir urethra pars prostatae, med den eksterne urethrale sphincter ved nederste del av prostata. Ductus ejaculatorius fra hver sædblære gjennombrer posteriore del av prostata for å ende i urethra pars prostatae. Inferolateralt avgrenses prostata av m. levator prostatae, som er en del av m. levator ani. Den ”ekte” fibrøse kapselen som delvis omgir prostata er mikroskopisk sett en del av kjertelen, og kan ikke skilles fra denne. Den ”falske” kapselen består av fibroareolært vev som strekker seg fra fremre del av prostata til den posterolaterale, hvor den omslutter den nevrovaskulære bunt og blir en del av det rectovesicale septum.

McNeal delte prostatakjertelvevet inn i tre soner. Den perifere sonen som ligger posterior og lateralt utgjør ca 70 % av prostatas kjertelvev er utgangspunkt for de fleste cancere.

Sentralsonen grenser øverst til blærehalsen, og utgjør ca 25 % av prostata. Overgangssonen består egentlig av to uavhengige lapper på hver side av urethra, og utgjør 5-10 % av kjertelen. Siden den ventrale fibromuskulære sonen ikke inneholder kjertelvev, regnes den ikke som en egentlig sone, men kan betraktes som en del av prostataorganet. Denne omgir overgangssonen og forankrer den sentrale og den perifere sonen.

Selve prostata innerveres parasympatisk fra S2-4 og sympatisk fra T10-L2, i nerver fra bekkenets autonome plexus (2). Den nevrovaskulære bunt forsyner membranøse urethra, corpus cavernosum i penis og deler av prostata.

## 1.1 *Mannens reproduksjonsfysiologi*

Denne kan deles inn i tre; spermatogenesisen, utførelsen av seksualakten og den hormonelle reguleringen av mannens reproduksjonsfunksjon.

Testiklene består av ca 900 kveilede semiferøse tubuli, som hver er ca 0,5 m lange (3). I fosterlivet migrerer primordiale germinalceller til testiklene og omdannes til spermatogonier, som ligger i 2-3 lag på innsiden av de seminiferøse tubuli. Ved puberteten begynner disse å dele seg og differensiere til sædceller som respons på at hypofysen frigjør gonadotropine hormoner. På sin vei til lumen migrerer forstadiene til sædcellene blant Sertolicellene. Flere hormoner bidrar i spermatogenesisen; luteiniserende hormon (LH) stimulerer Leydig-cellene til å produsere testosteron. Stimulering fra follikkelstimulerende hormon (FSH) på Sertolicellene gjør at spermatidene differensierer til sædceller. Sertolicellene omdanner også noe testosteron til østrogen, og dette er trolig også avgjørende for spermatogenesisen. Veksthormon er nødvendig for kontroll av testiklenes bakgrunnsmetabolisme, og fører til deling av spermatogoniene på et tidlig stadium.

I løpet av dagene spermene bruker på å komme gjennom epididymis utvikler de evnen til motilitet. Inhiberende proteiner i epidymalvæsken hindrer imidlertid motilitet før ejakulasjonen, da spermene blir ferdig modnet ved hjelp av hormoner, enzymer og næringsstoffer i ejakulatet.

Sædblæreene, vesiculae seminalis, lager et mukoid materiale som inneholder fruktose, sitronsyre og andre næringsstoffer for spermene, samt prostaglandiner og fibrinogen som

letter befruktningen. Prostata produserer en tynn basisk, melkeaktig væske som inneholder kalsium, citrat, fosfat, et koagulasjonsenzym og et profibrolysin.

Sæden som ejakuleres består av spermier fra vas deferens (10 %), væske fra sædblærene (60 %), væske fra prostata (30 %) og små mengder væske fra mukøse kjertler, som de bulbourethrale kjertlene. Sekretet fra vesiculæ seminalis er det siste som ejakuleres, og skyller spemiene gjennom ejakulasjonsgangen og urethra. Koagulasjonsenzymet fra prostata gjør at sæden koagulerer og holder seg i dypere deler av vagina, men i løpet av 15-30 min løses det opp av et fibrolysin som kalles prostataspesifikt antigen (PSA) og dermed blir spemiene fullt mobile.

Stimulering av sensoriske endeorganer i glans penis fører til at signaler sendes gjennom n. pudendus, via plexus sacralis og inn i den sakrale del av ryggmargen, videre til hjernen. Ryggmargen kan også få impulser fra andre steder enn penis; analepitemet, skrotum, perinealområdet, deler av urethra, blæren, prostata og vas deferens. Fylling av seksualorganer med sekret er et av bidragene til følelsen av seksualdrift. Psykiske stimuli og seksuelle tanker kan også være nok for å initiere den mannlige seksualakten, men er ikke et nødvendig krav for å gi ejakulasjon, som kan forekomme selv ved en tverrsnittslesjon i lumbalavsnittet.

Ereksjon er den første effekten av seksuell stimulering. Parasympatiske nervefibre går fra sakrale deler av ryggmargen til penis. Disse frigjør trolig nitrogenmonoksid og/eller vasointestinalt peptid i tillegg til acetylcholin. Nitrogenmonoksid dilaterer arteriene i penis, og får nettverket av glatte muskelfibre i corpora cavernosa og spongiosum til å relaksere. De store kavernøse sinusoidene i det erektile vevet fylles med blod, og det venøse utløpet okkluderes delvis, slik at penis blir hard og forlenget. Parasympatikus fører også til noe lubrikasjon under samleie, ved å stimulere bulbourethrale kjertler.

Når det seksuelle stimuli blir mer intenst kontraherer vas deferens og ampulla, slik at spemiene havner i urethra. Deretter kontraherer muskellaget utenpå prostata, etterfulgt av kontraksjon av vesiculæ seminalis. Prosessen fører til at sædens bestanddeler blandes i urethra, og kalles emissjon. Dette trigger sensoriske nerveender inne i urethra, og signaler går via nn. Pudendi til sakrale avsnitt av ryggmargen, og utløser rytmiske kontraksjoner i de indre kjønnsorganene, bekkenmuskler og muskler i trunkus. Kontraksjon av ischiokavernøse og bulbokavernøse muskler presser på basis av det erektile vevet i penis, og sammen fører alt dette til at sæden ejakuleres med stor kraft ut av urethra. Emissjon og ejakulasjon medieres av sympatiske nerver som kommer ut ved T12-L2, og ender i kjønnsorganene via hypogastriske og pelviske sympatiske nerveplexi.

### *1.2 Androgener – effekter og regulering*

Androgener er fellesbetegnelsen på steroidhormoner med maskuliniserende effekt, og inkluderer blant annet testosteron, dihydrotestosteron (DHT) og androstendion (3). Mesteparten produseres av Leydigcellene som ligger mellom de semiferøse tubuli i testiklene. Binyrene står for under 5 % av androgenproduksjonen, og ovariene produserer også små mengder. Nittisyv prosent av testosteronet er i blodet bundet til albumin eller seksualhormonbindende globulin (SHBG), og sirkulerer i opptil flere timer, før det degraderes til inaktive produkter som utskilles enten via gallen eller nyrene. Mye av testosteronet som fikseres til vev omdannes til DHT, spesielt i målorganene.

I fosterlivet og minst ti uker etter fødselen produseres testosteron på grunn av stimulering fra chorionalt gonadotropin fra placenta. Deretter er testosteronnivået nesten lik null frem til 10-

13-årsalderen, da gonadotropinfrigjøring fra hypofysen gir rask stigning i testosteronproduksjonen. Fra 50-årsalderen faller den igjen, og ved 80 års alder er den på ca 20 % av toppnivået.

Frigjøring av testosteron i fosterlivet fører til utvikling av mannlige kjønnsorganer, og samtidig hindres utvikling av kvinnelige kjønnsorganer. I puberteten fører testosteronet til vekst av penis, testikler og skrotum. I tillegg gir testosteron maskulin hårvekst og hårddistribusjon, dypere stemme, tykkere hud, økt proteinsyntese og muskelutvikling, økt mengde benmatrix med påfølgende kalsiumretensjon, lukking av epifyseskivene i lange knokler, økt basalmetabolisme, økt produksjon av røde blodceller og økt reabsorpsjon av natrium i nyrenes distale tubuli.

Nevroner i hypotalamus secernerer gonadotropinfrigjørende hormon (GnRH) som når hypofysens forlapp via det hypotalamiske-hypofysale portakretsløpet, og kontrollerer utskillelsen av LH og FSH. Økningen i LH-produksjonen ved puberteten gjør at fibroblaster utvikles til funksjonelle Leydigceller. Mengden testosteron som produseres i Leydigcellene er omtrent proporsjonal med LH som er tilgjengelig. Videre virker testosteron hemmende på LH- og FSH-produksjonen, for det meste som resultat av en direkte effekt av testosteron på hypotalamus, som gir hemmet GnRH-produksjon.

Ved synkende sædproduksjonen øker FSH-utskillelsen, og ved for rask sædproduksjon synker FSH-nivået. Denne tilbakekoblingen blir mediert av inhibin som produseres i Sertolicellene. Inhibin virker direkte på hypofysens forlapp, og har muligens også en effekt på GnRH-sekresjonen. Også psykisk påvirkning, spesielt fra det limbiske system kan påvirke GnRH-produksjonen.

De fleste menn får en gradvis synkende seksualfunksjon fra slutten av 40-årene til 50-årene, relatert til et synkende testosteronnivå. Det er imidlertid store individuelle variasjoner. Vanligvis fortsetter spermatogenesisen til en viss grad livet ut.

### *1.3 Androgeners betydning for prostata*

Prostata hos voksne trenger kontinuerlig androgen stimulering for å opprettholde vevshomeostase og sekretorisk funksjon (3). Av androgenene er DHT den viktigste for prostata. Effekten av androgener formidles via kjernereseptorer som i prostata uttrykkes hovedsaklig i stromaceller og lumenale sekretoriske epitelceller.

Under tidlig fosterutvikling fører testosteron til utvikling av det Wolffiske gangsystem og påfølgende differensiering til epididymis, vas deferens og vesicula seminalis. For utvikling av prostata er DHT en forutsetning. Omdannelsen av testosteron til DHT kontrolleres av 5 $\alpha$ -reduktase. Stigning av testosteronnivået i puberteten gjør at prostata vokser til sin fulle størrelse på ca 20 g mellom 10-20 års alder (4).

### *1.4 Prostatakreft - epidemiologi*

Prostatakreft er den vanligste kreftformen hos norske menn. I 2006 var prevalensen av prostatakreft i Norge 23389, sammenliknet med 12117 ti år tidligere (5). Antallet nye krefttilfeller i løpet av 2006 var 3815. Årsaken til økningen er blant annet økt diagnostisk aktivitet, med bruk av prostataspesifikt antigen (PSA) (6), og et økende antall eldre menn i befolkningen. I 2004 døde 1074 menn i Norge av prostatakreft, noe som utgjorde ca 5,4 % av alle mannlige dødsfall (5;7).

### *1.5 Risikofaktorer for prostatakraft*

Ved to eller flere affiserte førstegradsslektninger er risikoen for prostatakraft økt 5-11 ganger (8). Hereditær prostatakraft (utgjør 9 % av krefttilfellene) defineres som minst tre affiserte slektninger, hvorav minst to av dem har fått sykdommen i relativt ung alder. Bortsett fra at sykdommen hos disse oftest starter 6-7 år tidligere enn i spontane tilfeller er det ingen forskjell i sykdomsbildet.

Den geografiske distribusjonen av insidensen for klinisk prostatakraft varierer sterkt, med høy insidens i USA og Nord-Europa, og lav insidens i Sør-Øst-Asia. I motsetning til denne variasjonen er de obduksjonsfunn som gjøres av prostatakraft nokså likt distribuert (9). Dette kan tyde på at eksogene faktorer bidrar til at en latent cancer prostata blir en klinisk cancer prostata. Det er enighet om at kost er en betydelig risikofaktor. For eksempel ser det ut til at høyt inntak av animalsk fett øker risikoen for prostatakraft (8). Likevel er det enda ikke laget noen spesifikke kostholdsanbefalinger for menn med prostatakraft i familien (10).

### *1.6 Diagnostisering av prostatakraft*

De eventuelle symptomene som kan opptre ved prostatakraft er avhengig av svulstens størrelse, plassering, vekstmønster, innvekst i omliggende strukturer og metastasering. Affeksjon av urinavløpet kan gi obstruktive eller irritative vannlatingsproblemer. Ved lokalavansert eller metastatisk sykdom kan det være smerter, hematuri, hematospermi, urinretensjon og smerter fra eventuelle fjernmetastaser som oftest går til aksekskjelettet (11). I dag diagnostiseres i økende grad asymptomatiske tilfeller med prostatakraft.

Ved mistanke om cancer prostata utføres det vanligvis digital rektal eksplorasjon (DRE) og det tas blodprøve for PSA (12). PSA er en kallikrein-liknende serinprotease, som produseres nesten utelukkende av prostataepitel. Nivået av PSA kan også stige ved benigne tilstander som benign prostatahyperplasi (BPH) og prostatitt.

Det anbefales å tilby menn som har to eller flere nære slektninger med prostatakraft diagnostisert før 70 års alder informasjon med vurdering av risiko og eventuelle faste kontroller med PSA-måling og DRE (10).

Amerikanske urologer anbefaler alle menn over 50 å få sjekket PSA, og få utført biopsi ved PSA over 4. I Norge praktiseres ikke populasjonsbasert screening av PSA på symptomfrie menn. Grunnet mangel på gode randomiserte studier uten metodologiske svakheter har man ikke kunne si noe sikkert om slik screening med PSA gir økt overlevelse eller livskvalitet. I løpet av 2008 ventes det imidlertid resultater fra to store randomiserte studier; en amerikansk og en europeisk, begge med prostatakraftspesifikk mortalitet som hovedendepunkt (13;14).

Det blir imidlertid mer og mer vanlig i Norge å praktisere villscreening, og dette er noe av grunnen til den økende insidensen for prostatakraft. Villscreening er undersøkelse av grupper av friske pasienter utenom klart definerte screeningprogrammer, og kan være lege- eller pasientinitiert. Forhøyet PSA er i følge legemiddelverkets terapianbefaling total PSA over 4 ng/mL. Det er ingen dokumentasjon bak at det er hensiktsmessig å bruke nettopp dette tallet, og det kan settes spørsmålsteget ved om det i det hele tatt gir mening å sette en cut-off for "forhøyet PSA". En studie fra 2004 gjort av Thompson et al, der det ble tatt prostatabiopsier av menn med PSA  $\leq 4,0$  ng/mL og normale funn ved DRE, viste at 23,9 % av gruppen med PSA mellom 2,1 og 3,0, og 26,9 % dem med PSA mellom 3,1 og 4,0 hadde prostatakraft (15). Det at såpass mange med PSA innenfor "normalområdet" har kreft, og siden PSA under 10



har dårlig spesifisitet for kreft, blir det å sette cut-off for PSA et dilemma mellom under- og overdiagnostisering.

DRE alene vurderes til å ha en positiv prediktiv verdi (PPV) på 22-29 % (16). De fleste prostatacancere diagnostisert ved nålebiopsi som er klinisk palpable ligger posterioert eller posterolateralt. De ikke-palpable er oftest lokalisert perifert, men 15-25 % ligger hovedsakelig i overgangssonen (17). DRE har lav sensitivitet og er dårlig reproducerbar, men kombinert med andre parametere er det et nyttig diagnostisk verktøy (18).

Når det gjelder diagnostikk av cancer prostata spiller transrektal ultralyd (TRUS) i hovedsak en rolle som veileder for å oppnå nøyaktig biopsitaking. I seg selv har TRUS lav sensitivitet, og PPV < 6 % ved normal DRE og PSA < 4 ng/mL (16).

### 1.7 Klassifisering av prostatakreft

Nesten alle maligne tumores i prostata er adenokarsinomer. Disse graderes vanligvis histologisk etter Gleason, fra 1-5, der 1 er høyest differensiert og 5 er lavest (19). Gleason score (GS) oppgis som summen av gradtallene fra de to hyppigste vekstmønstrene, der det første tallet som oppgis er det hyppigste, og det andre tallet er det nest hyppigste vekstmønsteret, for eksempel *GS er 3 + 4 = 7*. Det anbefales nå i tillegg å inkludere det minst differensierte vekstmønsteret, uansett om dette ikke er blant de to hyppigste (20). Biopsimaterialet som vurderes er enten minst 6 ultralydveilede kjernenålsbiopsier eller operasjonspreparat (8;10). I en beskrivelse av prostatabiopsi skal GS, antall tumorpositive biopsier, den totale lengden av biopsiene og utbredelsen av kreft i biopsiene være med (10). Hos en pasient med lokalisert prostatakreft er GS den viktigste prognostiske faktoren (20).

Klinisk klassifiseres prostatakreft etter TNM-systemet, (Tabell 1) (8). T-kategori vurderes vanligvis ved DRE, eventuelt med transtrektal ultralyd. N-kategori vurderes ved kirurgisk ekstirpasjon av lymfeknuter i fossa obturatoria, og M-kategori med skjelettscintitografi. Utredning av N- og M-kategori er ikke alltid nødvendig i tilfeller med lave verdier for PSA og Gleason score, og utredning for N-kategori er kun indisert ved planlagt kurativ behandling (10).

**Tabell 1. TNM-klassifisering av prostatakreft (8)**

*T: Primærtumor*

TX	Primærtumor er ikke vurdert
T0	Primærtumor er ikke påvist
T1	Tumor ikke er palpabel eller påvisbar med ultralyd/annen radiologisk teknikk, kun mikroskopisk fra vev fjernet med TUR-P eller fra biopsi
T1a	Tumor i < 5 % av undersøkt vevsmateriale fjernet med TUR-P
T1b	Tumor i > 5 % av undersøkt vevsmateriale fjernet med TUR-P
T1c	Tumor er identifisert med nålebiopsi
T2	Synlig eller palpabel tumor begrenset til prostatakjertelen
T2a	Tumor involverer ≤ 50 % av én lapp
T2b	Tumor involverer > 50 % av lappen, men kun én lapp
T2c	Tumor involverer begge lappene
T3	Tumor går utenfor prostatakapselen
T3a	Tumor går utenfor prostatakapselen unilateralt eller bilateralt
T3b	Tumor invaderer den ene eller begge sædblærene
T4	Tumor er fiksert til eller invaderer nærliggende strukturer utenom sædblærene; blærehalsen, analsfinkteren, rektum, levatormuskulaturen eller bekkenveggen

<i>N: Regionale lymfeknuter</i>	
NX	Regionale lymfeknuter er ikke vurdert, f. eks. pga liten sannsynlighet for positivt funn
N0	Regionale lymfeknutemetastaser er ikke påvist
N1	Regionale lymfeknutemetastaser
<i>M: Fjernmetastaser</i>	
MX	Fjernmetastaser er ikke vurdert
M0	Fjernmetastaser er ikke påvist
M1	Fjernmetastaser
M1a	Ikke-regionale lymfeknutemetastase(r)
M1b	Skjelettmetastase(r)
M1c	Metastase(r) andre steder

### 1.8 Retningslinjer for behandling

Det eksisterer på det nåværende tidspunkt ingen nasjonal konsensus for behandling av prostatakraft. Legemiddelverket i Norge og Läkemedelsverket i Sverige har etter et terapiverksted 6-7 mai 2003, kommet med en terapianbefaling (10). Det er også utarbeidet europeiske retningslinjer av European Association of Urology, fra 2007 (8). Valg av behandling baseres i utgangspunktet på TNM-klassifikasjon, GS, PSA og forventet levetid hos pasienten, men avgjørelsen for hvilken behandling en pasient får er svært avhengig av den enkelte behandleren, og hva denne og pasienten sammen kommer frem til etter diskusjon rundt de ulike behandlingsalternativene og deres effekt og bivirkninger.

### 1.9 Behandling av ikke-metastaserende prostatakraft

Ikke-metastaserende prostatakraft kan være lokalisert eller lokalavansert. Den mest brukte risikoinndelingen for lokalisert prostatakraft er D'Amico sin:

**Tabell 2. D'Amicos risikoinndeling av lokalisert prostatakraft: (10;21;22)**

<i>Lavrisikogruppe:</i>	Alle tre punkter nedenfor er oppfylt: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>PSA \leq 10</math> ng/mL</li> <li>• <math>GS \leq 6</math></li> <li>• Klinisk stadium T1-T2a</li> </ul>
<i>Intermediærrisikogruppe:</i>	Minst ett av tre punkter nedenfor er oppfylt: <ul style="list-style-type: none"> <li>• PSA mellom 10 og 20 ng/mL</li> <li>• <math>GS = 7</math></li> <li>• Klinisk stadium T2b</li> </ul>
<i>Høyriskogruppe:</i>	Minst ett av tre punkter nedenfor er oppfylt: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>PSA \geq 20</math> ng/mL</li> <li>• <math>GS \geq 8</math></li> <li>• Klinisk stadium T2c</li> </ul>

At svulsten er lokalavansert vil si at den er klassifisert til stadium T3-T4, Nx eller N1 og M0.

Ved ikke-metastatisk prostatakraft vurderes det om svulsten skal behandles med radikal lokal behandling, hormonbehandling eller avventende behandling.

Hovedformene for radikal lokal behandling er kirurgi og stråling. Radikal prostatektomi innebærer fjerning av hele prostata mellom urethra og blære, pluss reseksjon av sædblæreene. En svensk randomisert kontrollert studie som sammenlikner radikal prostatektomi med

avventende behandling viste signifikant reduksjon i sykdomsspesifikk mortalitet for gruppen som ble operert, men ingen signifikant reduksjon av total dødelighet (23). For pasientene under 65 år var det signifikant reduksjon i total dødelighet. Det må tas i betraktning at pasientene i denne studien ble diagnostisert med symptomgivende kreft. Nå diagnostiseres i økende grad asymptomatiske pasienter som oppdages på grunn av forhøyet PSA, og materialet fra denne studien er derfor ikke nødvendigvis representativt i dag. Vanligvis vil lokalavanserte svulster bli ansett som inoperable, men kirurgi kan være effektivt ved enkelte små svulster (8).

Kurativ strålebehandling kan gis som ekstern strålebehandling, brachyterapi eller en kombinasjon av disse (11).

Som mindre invasive alternativer til kurativ behandling, er behandlingsmetodene kryoablasjon, high-intensity focused ultrasound og radiofrekvens interstitiell tumorablasjon utviklet, hvor alle anses som eksperimentell behandling (8).

Pasienter i lavrisikogruppen behandles med ståling eller kirurgi alene. For lokalavanserte og lokaliserte svulster i høyrisikogruppen kombineres strålebehandlingen med adjuvant hormonbehandling (24).

Innen hormonbehandling skiller man mellom kastrasjon og antiandrogener. Enhver behandling som fører til suppresjon av androgen aktivitet kalles androgen deprivasjonsbehandling. Ved kirurgisk eller medikamentell kastrasjon hemmes testiklenes androgenproduksjon. Virkningsmekanismen til antiandrogener er at de konkurrerer med de sirkulerende androgenene om å binde seg til androgenreseptorene uten å aktivere disse. Total androgen blokade betyr behandling med både kastrasjon og antiandrogener, for at antiandrogenene skal blokkere for de siste ca 5 % av androgenene som produseres i binyrene, og som ikke forsvinner ved verken kirurgisk eller medikamentell kastrasjon. Ved bortfall av sirkulerende androgener går de androgenavhengige cellene i prostata i apoptose, hvorav luminalcellene er de mest sensitive. Etter en tid gjenstår en rudimentær prostata som stort sett bare består av stroma. Prosessen er reversibel ved androgen restimulering (4).

Antiandrogener for behandling av prostatakreft brukes i dag enten som monoterapi eller i kombinasjon med GnRH-agonist som total androgen blokade. De non-steroide antiandrogenene som brukes i Norge er flutamid (Eulexin) og bicalutamid (Casodex).

Indikasjonene for monoterapi med Casodex 150 mg er behandling av lokalavansert prostatakreft enten alene eller adjuvant til radikal prostatektomi eller strålebehandling, og ved lokalavansert ikke-metastaserende prostatakreft der kirurgisk eller medisinsk kastrasjon er uegnet (25).

Hos pasienter med lokalavansert kreft er det vist at kortvarig neoadjuvant total androgen blokade før strålebehandling gir fordeler i forhold til ståling alene (26). Neoadjuvant total androgen blokade har ikke vist å gi økt overlevelse gitt før prostatektomi, (27) men hvis det postoperativt ikke er fri reseksjonsrand, kan det være aktuelt å gi pasienten adjuvant hormonterapi (8;10).

Det er ikke anbefalt å gi antiandrogen monoterapi til pasienter med lokalisert sykdom, idet dette har vist å gi tendens til økt dødelighet sammenliknet med aktiv monitorering (28).

Monoterapi med antiandrogener kan være et alternativ til kastrasjon ved behandling av lokalavansert sykdom men gir dårligere effekt ved metastaser (29).

For lokalavansert kreft er det vist at stråling kombinert med hormonbehandling er bedre enn stråling alene (30). Legemiddelverket anbefaler yngre pasienter strålebehandling kombinert med endokrin behandling i tre år, og for eldre og pasienter i dårlig form, med symptomer og høy PSA, kan hormonell behandling alene overveies.

Avventende behandling er en strategi med der man tar aktivt standpunkt til å utsette behandlingen til sykdommen progredierer, og pasienten får symptomer som nødvendiggjør behandling. Med andre ord avstår man fra å behandle med kurativ hensikt og setter for eksempel inn hormonbehandling ved progresjon. Spesielt kan dette alternativet være aktuelt hos eldre menn uten symptomer, og forventet levetid under 10 år. Disse må ha grundig informasjon og oppfølging (8). Begrepet ”aktiv monitorering” brukes når pasienten følges nøye etter bestemte protokoller med regelmessige prøver og biopsier, og med et bestemt opplegg for når behandling skal iverksettes. Dette er en metode for å unngå overbehandling av svulster med lav risiko for progresjon.

Pasienter med symptomer som vannlatingsproblemer og blødning, der kurativ behandling tidligere er forsøkt eller ikke er aktuell, kan få lindrende behandling med transurethral reseksjon av prostata (TUR-P), hormoner og/eller stråling (10).

#### *1.10 Behandling av metastaserende prostatakreft*

Pasienter med regionale lymfeknutemetastaser skal normalt ha hormonbehandling. Asymptomatiske pasienter som insisterer på avventende behandling kan velge dette, men det kan forkorte overlevelsen (8).

Førstehåndvalg for pasienter med fjernmetastaser er kirurgisk eller medisinsk kastrasjon. Dette gir lindring eller fjerning av symptomene hos 80 %. Hos symptomfrie kan behandling forlenge tiden frem til symptomdebut, men det er usikkert om det forlenger overlevelsen. Det hender også i enkelte tilfeller at det gis antiandrogen monoterapi til pasienter med metastaser, forutsatt at pasienten er godt informert (8).

#### *1.11 Bivirkninger og livskvalitet*

Valg av behandlingstype er en komplisert avgjørelse med flere hensyn å ta. For at pasienten skal kunne vurdere hva som vil være det beste alternativet for ham, og for at legen skal kunne gi god individuell rådgivning, er det forsøkt å kvantifisere og beskrive forskjeller i bivirkninger etter ulike terapiformer. En oversiktsartikkel av Bhatnagar et al tar for seg ereksjon, vannlatingssymptomer og tarmsymptomer på lang sikt etter behandling for lokalisert prostatakreft. Han poengterer at det å gjennomføre en studie som gir sikre tall for frekvensen av en gitt bivirkning etter en gitt behandling er svært vanskelig. Det krever baselineinformasjon om pasienten før behandling, og ideelt sett bør studien være randomisert, med en gruppe som ikke får behandling, siden aldring og sykdomsprogresjon også kan bidra til plagene som oppstår etter behandlingen (31). Ingen slik undersøkelse er foreløpig gjennomført. Bhatnagar konkluderte med at kirurgi gir noe større frekvens av ED sammenlignet med strålebehandling og at strålebehandlingen gir større risiko for tarmplager. Vannlatningsplager forekommer omtrent like hyppig i begge behandlingsgrupper med overvekt av urinlekasje etter kirurgi og irritative symptomer som hyppig vannlatning og urgesymptomer etter stråling. Brakyterapi gir sammenlignet med ekstern strålebehandling sannsynligvis mindre risiko for tarmproblemer men øket risiko for vannlatningsplager.

I den tidligere nevnte randomiserte studien fra Sverige fant man at 80 % av pasientene som ble randomisert til radikal prostatektomi fikk ED, sammenliknet med 45 % i kontrollgruppen (32). "Excessive risk" for ED ble da 35 % etter radikal prostatektomi. Imidlertid kan tallene variere avhengig av den enkelte kirurg, og av om det utføres nervesparende kirurgi eller ikke. Ved ED etter radikal prostatektomi er årsaken direkte traume av den nevrovaskulære bunt som forsyner corpus cavernosum (33). Vanligvis bedres ereksjonen noe i løpet av det første året etter operasjonen (31). Milde vannlatingsproblemer, som drypping, er relativt vanlig etter radikal prostatektomi, mens alvorlige vannlatingsproblemer og tarmplager er mer sjeldent (31).

Strålebehandling kompliseres heller ikke sjeldent av ED, men denne utvikles gradvis, vanligvis over 2-4 år etter behandlingen (34), på grunn av arrdannelse. Mekanismen for hvordan stråling gir redusert ereksjonsevne er noe uviss, men man antar at det gir en kombinasjon av skade på kar og nerver (35). Ved behandling med fosfodiesterasehemmere er sjansen for suksess større ved ED forårsaket av stråling enn ved ED etter kirurgi. Tarmplager er relativt vanlig etter ekstern strålebehandling, og kan vise seg som proktitt, lekkasje, blødning eller fistel. Mange får irritative vannlatingsplager (31).

Kirurgisk og kjemisk kastrasjon har likeverdig behandlingseffekt og samme bivirkningsprofil. De fleste mister interessen for seksuell aktivitet, og bortfall av testosteron kan gi muskelsvinn, mangel på initiativ og osteoporose (11).

For både flutamid og bicalutamid som monoterapi oppgis gynekomasti og/eller brystømhet som vanligste bivirkninger (25). Ellers beskriver Legemiddelverket at vanlige ( $> 1/100$ ) bivirkninger for Casodex er hetetokter, impotens, kvalme, pruritus, alopeci, hårgjenvekst, tørr hud, asteni, redusert libido og vektøkning (25). Det er vist at antiandrogen behandling gir lavere frekvens av osteoporose (36), seksuell impotens, hetetokter og kroppslig trøtthet enn ved kastrasjon (37).

#### *1.12 Behandling av ED*

Man kan forsøke å behandle kronisk ED med sildenafil, apomorfin eller alprostadil, der de to førstnevnte tas som tablett før samleie, og sistnevnte administreres intraurethalt. Mekaniske tiltak som støttekondom, pubesring og vakuumpumpe er også muligheter, men oppfattes ofte som besværlige (38).

## Kapittel 2: Spørreundersøkelsen

### 2.0.0 SAMMENDRAG

Målet med undersøkelsen var å undersøke selvrapportert seksuallfunksjon hos pasienter som har fått radikal strålebehandling og langvarig adjuvant behandling med et non-steroid oralt antiandrogen for lokalavansert prostatakrefte. Resultatene ble videre sammenlignet med seksuallfunksjon hos aldersmatchede kontroller fra den generelle kreft-frie befolkningen.

Fem år etter behandlingsstart ble 89 pasienter som alle hadde mottatt radikal strålebehandling og fortsatt brukte et antiandrogen invitert til å delta i en spørreundersøkelse. BSFI ble brukt til å måle selvrapportert seksuallfunksjon. En tilsvarende undersøkelse var tidligere blitt utført blant tilfeldig utvalgte menn fra den generelle befolkningen. Responsraten var 93 % blant pasientene, og ca 35 % i befolkningsmaterialet. Pasienten hadde signifikant dårligere selvrapportert seksuallfunksjon for alle domene i BSFI.

### 2.1.0 INNLEDNING

Det finnes i dag ingen nasjonal eller internasjonal konsensus for behandling av prostatakrefte. I mange tilfeller har pasienten flere behandlingalternativer, og må sammen med behandleren velge det som passer best for ham. I dag sees en tendens til økende bruk av antiandrogen, og når det er snakk om hormonbehandling foretrekkes ofte disse fremfor kastrasjon ved ikke-metastatisk sykdom. Det er essensielt å kunne gi pasienten god forhåndsinformasjon om hvordan behandlingen kan påvirke hans seksuallfunksjon.

En randomisert studie har vist at pasienter som ble behandlet med antiandrogen hadde større seksuell interesse etter ett år sammenliknet med pasienter som fikk medikamentell kastrasjon (39). Det er etter det vi vet er ikke publisert studier som viser effekter på seksuallfunksjon etter lengre tids behandling med antiandrogen.

Målet med denne undersøkelsen var å evaluere selvrapportert seksuallfunksjon hos menn med lokalavansert prostatakrefte, som har fått fem års antiandrogen behandling adjuvant til radikal strålebehandling og neoadjuvant total antiandrogen blokade, og sammenlikne dette med forventet seksuallfunksjon. Designet er en tverrsnitts case-kontroll-studie, hvor hver pasient ble sammenliknet med to kreftfriske menn fra samme aldersgruppe.

## 2.2 MATERIALE OG METODE

### 2.2.1 Pasienter

Inkluderte pasienter ble behandlet ved Radiumhospitalet i perioden 1996-2002. De var alle randomisert til strålebehandling i en multiinstitusjonell studie som sammenlignet antiandrogen behandling med eller uten strålebehandling for lokalavansert eller lokalisert lavdifferensiert prostatakrefte (40). Alle fikk tre måneders neoadjuvant total androgen blokade (Leuprorelinacetat 3,75 mg/måned s.c. og Flutamid 250 mg x 3 p.o.) før strålebehandling med minst 70 Gy mot prostata og 50 Gy mot vesiculae seminalis, med påfølgende Flutamid 250 mg x 3 eller Bicalutamid 150 mg x 1 daglig.

I forbindelse med innkallingen til en klinisk 5-års kontroll ved Radiumhospitalet ble pasientene invitert til å delta i en studie som blant annet innebar utfylling av BSFI. Pasienter som før femårskontrollen enten hadde sluttet med antiandrogen eller mottok kastrasjonsbehandling, ble ekskluderte. Videre ble de som hadde fått en annen kreftdiagnose i løpet av oppfølgingstiden ekskludert. Alle pasientene gav skriftlig samtykke til å delta i studien som var godkjent av regional etisk komite.

Ved 5 årskontrollen ble det utført klinisk undersøkelse inkludert DRE, skjelettscintigrafi, røntgen thorax og blodprøver.

#### 2.2.2 Normaldata

2100 menn mellom 50 og 79 år fikk i 2004 tilsendt BSFI, og 756 (36%) svarte. Svarene var anonyme. Respondanter som rapporterte å ha en kreftdiagnose ble ekskludert. For hver prostatakreftpasient trakk vi ut to tilfeldige menn i samme 5-års alderskategori.

#### 2.2.3 BSFI

Brief Sexual Function Inventory ble utarbeidet av Michael P. O'Leary og medarbeidere med sikte på å lage et kort spørreskjema for å måle seksualfunksjon hos menn. Det har vist seg at BSFI egner seg godt til dette både i praksis og i forskningsøyemed (12). De 11 spørsmålene er en selvevaluering av seksualfunksjonen de siste 30 dagene, og de er delt inn i fem domener; *seksualdrift* (2 spørsmål), *reisning* (3 spørsmål), *sæduttømming* (2 spørsmål), *problemvurdering* (3 spørsmål), som tar for seg hvorvidt vedkommende har sett på sin seksualfunksjon som et problem, og *samlet tilfredshet med eget seksualliv* (1 spørsmål). Alle BSFI-spørsmålene har svaralternativer som er gradert fra 0-4, der 0 er dårligst funksjon og 4 er best. Spørsmålenes ordlyd og BSFI i sin helhet er gjengitt i tabell 6.

BSFI er validert i Norge av Mykletun et al, som sendte BSFI ut til et tilfeldig utvalg norske menn, og fant at resultatene stemte svært bra overens med resultatene fra en amerikansk generell befolkning i Olmsted County, MN, USA (41).

I tillegg til de 11 BSFI-spørsmålene ble det lagt til et ekstra spørsmål i skjemaet som kreftpasientene fikk: "*Har sæduttømmingen blitt helt borte etter kreftbehandlingen?*" Svaralternativene her var enten "*ja*" eller "*nei*".

#### 2.2.4 ED

ED defineres her som manglende evne til å oppnå og vedlikeholde ereksjon til å gjennomføre samleie de siste 30 dagene. Dette tilsvarer de som har svart "*aldri*" på spørsmål 4 i BSFI (tabell 6).

#### 2.2.5 Statistikk

Ved utregning av gjennomsnittsverdi for et enkelt domene ble manglende svar erstattet med gjennomsnittet av pasientens svar for gjeldende domene, hvis andelen besvarte spørsmål i domenet var på minst 50 %. Hadde pasienten svart på mindre enn 50 % av spørsmålene i et domene, ble hele domenet for denne pasienten ekskludert ved utregning av gjennomsnittet. Den non-parameteriske Mann-Whitney-testen ble brukt ved sammenlikning av domenene i pasientgruppen og kontrollgruppen. Testene som er gjort er tosidige, og  $p$ -verdi  $< 0,05$  er satt som grense for statistisk signifikans. Materialet ble analysert ved hjelp av statistikkprogrammet SPSS.

### 2.3 RESULTATER

### 2.3.1 Respons

Av de 125 pasienter som opprinnelig hadde fått den omtalte behandlingen ved Radiumhospitalet kunne 89 inkluderes i denne studien i henhold til kriteriene for inklusjon og eksklusjon. Av disse besvarte 83 (93%) deler av eller hele BSFI.

### 2.3.2 Kliniske data før behandling

Majoriteten av de som svarte hadde før behandlingsstart T3-tumor, og alle hadde minst én negativ prognostisk faktor definert som  $PSA > 10$ ,  $GS \geq 7$  eller klinisk stadium T3 (tabell 3).

### 2.3.3 Kliniske data ved femårskontrollen

Pasientene var på besvarestidspunktet mellom 55 og 80 år gamle, med median alder på 71 år (tabell 4). Alle pasientene var residivfrie etter undersøkelsene ved femårskontrollen, bortsett fra én. Hos vedkommende var det mistanke om lokalt residiv. Han hadde ingen symptomer og hadde besvart BSFI før undersøkelsen ble gjennomført.

**Tabell 3.**

<b>Kliniske data før behandling</b>	
<i>PSA (ng/mL)</i>	
$\leq 10$	24 (28,9 %)
$\langle 10 - 20 \rangle$	27 (32,5 %)
$> 20$	32 (38,6 %)
<i>Klinisk T-kategori</i>	
T1	2 (2,4 %)
T2	7 (8,4 %)
T3	74 (89,2 %)
<i>Gleason score (n = 70*)</i>	
$GS < 7$	21 (30,0 %)
$GS = 7$	39 (55,7 %)
$GS > 7$	10 (14,3 %)

\* For 13 av pasientene var biopsimaterialet ikke gradert etter Gleason, men etter WHO-gradering. Av disse hadde 5 høy, 6 middels og 2 lav differensieringsgrad.

**Tabell 4.**

<b>Kliniske data ved 5-årskontroll</b>	
<i>Alder</i>	
Gjennomsnittsalder $\pm$ standardavvik	$69,5 \pm 5,5$
Median (min – max)	70,9 (55,6 - 79,4)
$[55 - 60\rangle$	4
$[60 - 65\rangle$	15
$[65 - 70\rangle$	17
$[70 - 75\rangle$	37
$[75 - 80\rangle$	10
<i>PSA (ng/mL) (n = 84*)</i>	
$< 0,2$ (ikke detekterbar)	69 (84,1 %)
$[0,2 - 2,0\rangle$	12 (14,6 %)
$[2,0 - 10,0\rangle$	1 (1,2 %)

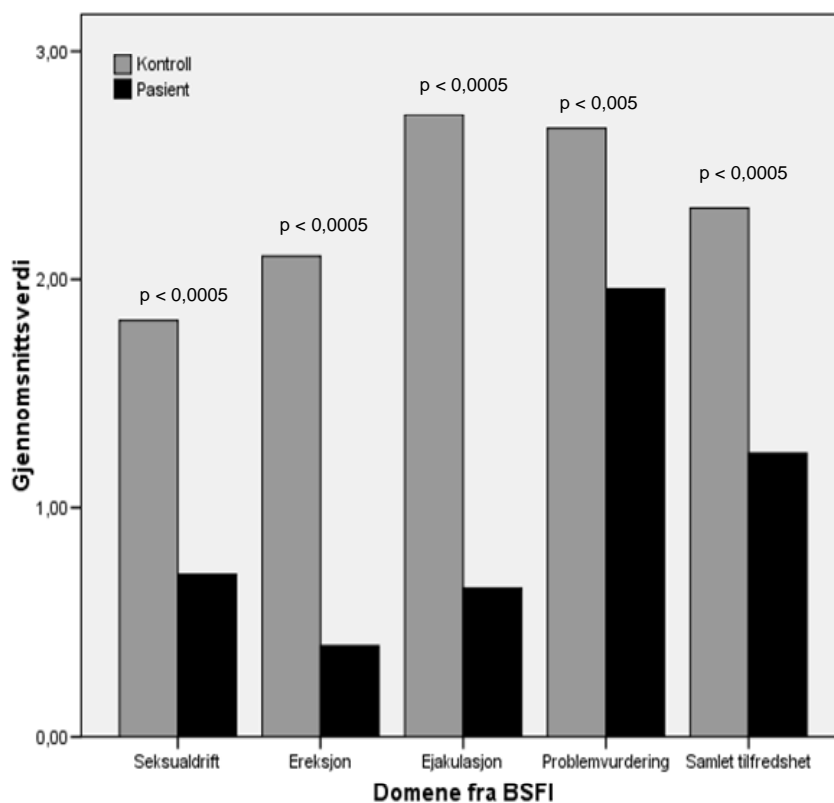
\* Én av pasientene som svarte på BSFI leverte skjemaet per post, fordi han ikke møtte femårskontrollen, og han fikk derfor heller ikke målt PSA.



### 2.3.4 BSFI

Ved sammenlikning av gjennomsnittssvar for domenene seksualdrift, ereksjon, ejakulasjon, problemvurdering og samlet tilfredshet mellom prostatakreftpasientene og kontrollene fra normalbefolkning, var det signifikant forskjell, med lavere seksualfunksjon hos pasientene for alle domenene (figur 1). For problemvurdering var forskjellen mellom pasientgruppens og kontrollgruppens svar noe mindre enn for de andre domenene, men likevel signifikant.

**Figur 1. Sammenlikning av domenene seksualdrift, ereksjon, ejakulasjon, problemvurdering og samlet tilfredshet hos pasienter og friske.**



### 2.3.5 Svar på enkeltpørsmål

16,9 % av kreftpasientene var for det meste tilfreds eller svært tilfreds med sitt seksualliv de siste 30 dager, sammenliknet med 45,2 % av kontrollene.

78,2 % av kreftpasientene hadde ED mot 12,0 % av kontrollene.

Svarene på hvert av de 11 spørsmålene i BSFI er fremstilt i tabell 6 nedenfor.

**Tabell 6.**

1	Hvor mange dager har du følt seksualdrift de siste 30 dagene?		Ingen dager	Bare noen få dager	Noen dager	De fleste dagene	Nesten hver dag
		Kreftsyk n = 82	48,8 %	29,3 %	19,5 %	1,2 %	1,2 %
		Normaldata	6,6 %	22,9 %	43,4 %	21,1 %	6,0 %
2	Hvordan vurderer du nivået på seksualdriften din de siste 30 dagene?		Ingen drift	Lav drift	Middels drift	Middels sterk drift	Sterk drift
		Kreftsyk n = 82	54,9 %	35,4 %	9,8 %	0 %	0 %
		Normaldata	6,0 %	34,9 %	47,0 %	9,6 %	2,4 %
3	Hvis du er blitt seksuelt stimulert på noen måte de siste 30 dagene; hvor ofte har du hatt delvis eller full reisning?		Aldri	Noen ganger	Ganske ofte	Vanligvis	Alltid
		Kreftsyk n = 81	71,6 %	24,7 %	2,5 %	0 %	1,2 %
		Normaldata	8,4 %	42,4 %	19,3 %	15,1 %	15,1 %
4	Hvis du har hatt reisning de siste 30 dagene; hvor ofte var penis stiv nok til at du kunne ha samleie?		Aldri	Noen ganger	Ganske ofte	Vanligvis	Alltid
		Kreftsyk n = 78	78,2 %	15,4 %	5,1 %	0 %	1,3 %
		Normaldata	12,0 %	33,1 %	18,7 %	18,7 %	17,5 %
5	Hvor store vansker har du hatt med å få reisning de siste 30 dagene?		Har ikke fått reisning	Store vansker	Noen vansker	Få vansker	Ingen vansker
		Kreftsyk n = 79	70,9 %	15,2 %	11,4 %	1,3 %	1,3 %
		Normaldata	9,6 %	11,4 %	27,7 %	24,7 %	26,5 %
6	Hvor store vansker har du hatt med å få sæduttømming når du er blitt seksuelt stimulert de siste 30 dagene?		Har ikke hatt seksuell stimulering de siste 30 dagene	Store vansker	Noen vansker	Få vansker	Ingen vansker
		Kreftsyk n = 78	69,2 %	17,9 %	5,1 %	2,6 %	5,1 %
		Normaldata	15,1 %	7,2 %	16,9 %	27,1 %	33,7 %
7	I hvilken grad har du over de siste 30 dagene sett på mengden sæd ved uttømming som et problem for deg?		Har ikke hatt utløsning	Stort problem	Middels problem	Lite problem	Ikke noe problem
		Kreftsyk n = 75	72,0 %	10,7 %	5,3 %	8,0 %	4,0 %
		Normaldata	15,1 %	2,4 %	7,2 %	30,1 %	45,2 %
8	I hvilken grad har du over de siste 30 dagene sett på manglende seksualdrift som et problem?		Stort problem	Middels problem	Lite problem	Ganske lite problem	Ikke noe problem
		Kreftsyk n = 81	21,0 %	25,9 %	12,3 %	13,6 %	27,2 %
		Normaldata	4,8 %	16,9 %	25,3 %	16,9 %	36,1 %
9	I hvilken grad har du over de siste 30 dagene vurdert din evne til å få og beholde reisning som et problem?		Stort problem	Middels problem	Lite problem	Ganske lite problem	Ikke noe problem
		Kreftsyk n = 81	33,3 %	18,5 %	13,6 %	9,9 %	24,7 %
		Normaldata	7,6 %	20,6 %	20,6 %	19,4 %	32,8 %
10	I hvilken grad har du over de siste 30 dagene sett på din sæduttømming som et problem?		Stort problem	Middels problem	Lite problem	Ganske lite problem	Ikke noe problem
		Kreftsyk n = 75	20,0 %	10,7 %	13,3 %	14,7 %	41,3 %
		Normaldata	5,4 %	8,4 %	25,3 %	16,9 %	44,0 %
11	Hvor tilfreds har du samlet sett vært med ditt seksualliv de siste 30 dagene?		Veldig utilfreds	For det meste utilfreds	Omtrent like mye tilfreds som utilfreds	For det meste tilfreds	Svært tilfreds
		Kreftsyk n = 77	37,7 %	26,0 %	19,5 %	10,4 %	6,5 %
		Normaldata	7,2 %	15,1 %	32,5 %	29,5 %	15,7 %

På spørsmålet om sæduttømmingen var blitt helt borte etter kreftbehandlingen svarte sju (10,3 %) av pasientene ”nei”, og 68 pasienter (89,7 %) svarte ”ja”.

## 2.4.0 DISKUSJON

Pasientene som har fått den aktuelle behandlingen har klart redusert seksualfunksjon i forhold til den generelle mannlige befolkning i samme aldersgruppe. Dette er det viktig å informere pasienter om før behandlingen settes i gang. Man kan ikke ut fra denne studien trekke noen slutninger om hvilken virkning antiandrogener alene har på seksualfunksjon, men når antiandrogener gis adjuvant til radikal strålebehandling og tre måneders neoadjuvant androgen blokade, kan man med bakgrunn i disse funnene informere pasientene om at behandlingen hos de fleste gir betydelig redusert seksualfunksjon på sikt.

Resultatet er ikke bare viktig for informasjon i forkant av behandling, men også for videre oppfølging i etterkant. Om en pasient merker redusert seksualfunksjon etter behandlingen, er det ikke sikkert at han vil ta opp dette problemet på eget initiativ. Med viten om at nedsatt seksualfunksjon er svært vanlig etter denne behandlingen kan legen kan ta opp temaet, og eventuelt forsøke å behandle ED så tidlig som mulig.

Forskjellen mellom pasientgruppen og kontrollgruppen var mindre for problemvurdering enn for de andre domene. Pasientenes gjennomsnittssvar for problemvurdering var 1,96, mot 2,66 hos kontrollene. Dette kan være uttrykk for fenomenet ”*response shift*” som kan gjøre seg gjeldende når pasienter med en alvorlig sykdom vurderer sin egen livskvalitet etter å ha fått kurativ behandling. Begrepet ”*Response shift*” handler om en separasjon av fysisk funksjon og psykologisk velvære, og defineres av Sprangers og Schwartz omtrent slik: Respondantens egendefinerte mål i livet endres som følge av en endring i hans/hennes indre målestandarder eller verdier, eller som følge av at vedkommende definerer sine mål i livet på en ny måte (42).

En svakhet med undersøkelsen er at den er en tverrsnittsstudie som kun gir informasjon om seksualfunksjonen på det tidspunktet spørsmålene blir besvart. Den mangler baselineinformasjon om seksualfunksjon før behandlingen. Videre vet vi ikke om noen i studien, verken pasienter eller kontroller, har brukt fosfodiesteraschemmere eller annen behandling for sin reduserte seksualfunksjon. Denne tilleggsinformasjonen hadde vært nyttig, og gjort resultatet mer nyansert. En annen faktor som må tas i betraktning er at resultatet er basert egenrapportert seksualfunksjon, som kan gi opphav til både over- og underrapportering. Det at hele 93 % av de spurte har svart, gjør at svarene ellers er svært representative for gruppen. Imidlertid er det usikkerhet rundt representativheten til kontrollgruppen hvor bare 36 % av de inviterte svarte.

## 2.5.0 KONKLUSJON

Seksualfunksjonen hos pasienter med lokalavansert prostatakraft behandlet med 5 års antiandrogen behandling adjuvant til radikal strålebehandling med 3 måneders neoadjuvant total androgen blokade var i denne studien signifikant redusert sammenlignet med aldersmatchede kontroller fra den kreft-frie generelle befolkningen.

## 2.6.0 LITTERATURHENVISNINGER

### Reference List

- (1) Pahuja A, Bhardwa J, Raja J, Ramachandran N, Dunsmuir W, Kirby RS. Topographic anatomy of prostate, seminal vesicles, vas deferens, and ejaculatory ducts. **Prostate cancer : principles and practice** . 2008. p. 53-62.
- (2) Steers WD, Klausner AP. Neuroanatomy and neuroregulation of the prostate. **Prostate cancer : principles and practice** . 2008. p. 75-90.
- (3) Guyton AC, Hall JE. Reproductive and Hormonal Functions of the Male (and Function of the Pineal Gland). In: Guyton, Hall, editors. Textbook of Medical Physiology. 11 ed. 2006. p. 996-1009.
- (4) Klocker H. Androgens and the androgen receptor in normal prostate. **Prostate cancer : principles and practice** . 2008. p. 85-90.
- (5) Kreftregisteret. Cancer in Norway 2006. <http://www.kreftregisteret.no> 2008 January 23 Available from: URL: <http://www.kreftregisteret.no>
- (6) Kvale R, Auvinen A, Adami HO, Klint A, Hernes E, Moller B, et al. Interpreting Trends in Prostate Cancer Incidence and Mortality in the Five Nordic Countries. J Natl Cancer Inst 2007 Dec 19;99(24):1881-7.
- (7) Statistisk sentralbyrå. Døde og dødelighet. 1961-2006. <http://www.ssb.no/dode/tab-2007-04-26-01.html> 2007 Available from: URL: <http://www.ssb.no/dode/tab-2007-04-26-01.html>
- (8) European Association of Urology. Guidelines on Prostate Cancer. <http://www.uroweb.org/> 2007 Available from: URL: <http://www.uroweb.org/>
- (9) Breslow N, Chan CW, Dhom G. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France. International Journal of Cancer 1977 Nov 15;20(5):680-8.
- (10) Statens legemiddelverk. Behandling av prostatakraft. [http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage\\_\\_\\_\\_59136.aspx](http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage____59136.aspx) 2004 Available from: URL: [http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage\\_\\_\\_\\_59136.aspx](http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage____59136.aspx)
- (11) Håkon Wæhre. Oncolex. <http://www.oncolex.no/Prostata.aspx> 2008 January 16 Available from: URL: <http://www.oncolex.no/Prostata.aspx>
- (12) O'Leary MP, Fowler FJ, Lenderking WR, Barber B, Sagnier PP, Guess HA, et al. A brief male sexual function inventory for urology. Urology 1995 Nov;46(5):697-706.
- (13) Gohagan JK, Prolok PC, Hayes RB, Kramer BS. The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial of the National Cancer Institute: history, organization, and status. Control Clin Trials 2000 Dec;21((6 Suppl)):251S-72S.
- (14) Schroder FH, Denis LJ, Roobol M, Nelen V. The story of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. BJU Int 2003 Dec;92(Suppl 2):1-13.

- (15) Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of Prostate Cancer among Men with a Prostate-Specific Antigen Level  $\leq 4.0$  ng per Milliliter. *N Engl J Med* 2004 May 27;350(22):2239-46.
- (16) Coley CM, Barry MJ, Fleming C, Mulley AG. CLINICAL GUIDELINE: PART 1: Early Detection of Prostate Cancer: Part I: Prior Probability and Effectiveness of Tests. *Ann Intern Med* 1997 Mar 1;126(5):394-406.
- (17) Epstein J. Histopathology of prostate cancer and pathologic staging. **Prostate cancer : principles and practice** . 2008. p. 105-16.
- (18) Allaf ME, Carter HB. Clinical staging of prostate cancer: an overview. **Prostate cancer : principles and practice** . 2008. p. 447-58.
- (19) Harnden P, Shelley MD, Coles B, Staffurth J, Mason MD. Should the Gleason grading system for prostate cancer be modified to account for high-grade tertiary components? A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Oncology* 2007 May;8(5):411-9.
- (20) Mazzucchelli R, Barbisan F, Tarquini LM, Filosa A, Campanini N, Galosi AB. - Gleason grading of prostate carcinoma in needle biopsies vs. radical prostatectomy specimens. - *Anal Quant Cytol Histol* 2005 Jun;27(3):125-33 2003;:125-33.:33.
- (21) D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical Outcome After Radical Prostatectomy, External Beam Radiation Therapy, or Interstitial Radiation Therapy for Clinically Localized Prostate Cancer. *JAMA* 1998 Sep 16;280(11):969-74.
- (22) D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical Outcome After Radical Prostatectomy, External Beam Radiation Therapy, or Interstitial Radiation Therapy for Clinically Localized Prostate Cancer. *JAMA* 1998 Sep 16;280(11):969-74.
- (23) Bill-Axelson A, Holmberg L, Filen F, Ruutu M, Garmo H, Busch C, et al. Radical Prostatectomy Versus Watchful Waiting in Localized Prostate Cancer: the Scandinavian Prostate Cancer Group-4 Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst* 2008 Aug 20;100(16):1144-54.
- (24) Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *The Lancet* 2002 Jul 13;360(9327):103-8.
- (25) Felleskatalogen. Casodex 150 mg AstraZeneca. <http://www.felleskatalogen.no/> 2007 June 5 Available from: URL: <http://www.felleskatalogen.no/>
- (26) Roach M, III, Bae K, Speight J, Wolkov HB, Rubin P, Lee RJ, et al. Short-Term Neoadjuvant Androgen Deprivation Therapy and External-Beam Radiotherapy for Locally Advanced Prostate Cancer: Long-Term Results of RTOG 8610. *J Clin Oncol* 2008 Feb 1;26(4):585-91.

- (27) Kumar S, Shelley M, Harrison C, Coles B, Wilt TJ, Mason MD. - Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. - Cochrane Database Syst Rev 2006 Oct 18;(4):CD006019 2004;:CD006019.
- (28) McLeod DG, Iversen P, See WA, Morris T, Armstrong J, Wirth MP. - Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. - Bju Int 2006 Feb;97(2):247-54 2002;:247-54.:54.
- (29) Tyrrell CJ, Kaisary AV, Iversen P, Anderson JB, Baert L. A randomised comparison of 'Casodex' (bicalutamide) 150 mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer. Eur Urol 1998;33(5):447-56.
- (30) Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. The Lancet 2002 Jul 13;360(9327):103-8.
- (31) Bhatnagar V, Stewart ST, Huynh V, Jorgensen G, Kaplan RM. - Estimating the risk of long-term erectile, urinary and bowel symptoms resulting from prostate cancer treatment. - Prostate Cancer Prostatic Dis 2006;9(2):136-46 Epub 2006 Jan 10 2002;:136-46.:46.
- (32) Steineck G, Helgesen F, Adolfsson J, Dickman PW, Johansson JE, Norlen BJ, et al. Quality of Life after Radical Prostatectomy or Watchful Waiting. N Engl J Med 2002 Sep 12;347(11):790-6.
- (33) Steers WD, Klausner AP. Neuroanatomy and neuroregulation of the prostate. In: Roger S.Kirby, Partin AW, Feneley M, Parsons JK, editors. Prostate cancer : principles and practice. 1st ed. 2006. p. 75-90.
- (34) Korfage IJ, Essink-Bot ML, Borsboom GJ, Madalinska JB, Kirkels WJ, Habbema JD, et al. Five-year follow-up of health-related quality of life after primary treatment of localized prostate cancer. Int J Cancer 2005 Aug 20;116(2):291-6.
- (35) Eastham JA. Preservation of sexual function after treatment for prostate cancer. **Prostate cancer : principles and practice** . 2008. p. 675-82.
- (36) Sieber PR, Keiller DL, Kahnoski RJ, Gallo J, McFadden S. - Bicalutamide 150 mg maintains bone mineral density during monotherapy for localized or locally advanced prostate cancer. - J Urol 2004 Jun;171(6 Pt 1):2272-6 2006;:2272-6,-6, quiz.
- (37) IVERSEN PETE, TYRRELL CJ, KAISARY AV, ANDERSON JB, VAN POPPEL HEIN, TAMMELA TLJ, et al. BICALUTAMIDE MONOTHERAPY COMPARED WITH CASTRATION IN PATIENTS WITH NONMETASTATIC LOCALLY ADVANCED PROSTATE CANCER: 6.3 YEARS OF FOLLOWUP. The Journal of Urology 2000 Nov;164(5):1579-82.
- (38) Bjerklund Johansen TE, Bratland SZ. Erekttil dysfunksjon. <http://www.legehandboka.no/> 2008 March 19 Available from: URL: <http://www.legehandboka.no/>

- (39) Iversen P, Melezinek I, Schmidt A. - Nonsteroidal antiandrogens: a therapeutic option for patients with advanced prostate cancer who wish to retain sexual interest and function. - Bju Int 2001 Jan;87(1):47-56 2001;:47-56.:56.
- (40) Scandinavian Prostate Cancer Group. SPCG Protocols. <http://www.spcg.no/projects/#spcg7sfuo3> 2001 August 17
- (41) Mykletun A, Dahl AA, O'Leary MP, Fossa SD. - Assessment of male sexual function by the Brief Sexual Function Inventory. - Bju Int 2006 Feb;97(2):316-23 2002;:316-23.:23.
- (42) Schwartz CE, Sprangers MAG. Methodological approaches for assessing response shift in longitudinal health-related quality-of-life research. Social Science & Medicine 1999 Jun;48(11):1531-48.